

ABSTRAKT

Doposud nebyla nalezena léčba, která by zcela zastavila progresi Alzheimerovy nemoci. Dříve používaný takrin měl v terapii Alzheimerovy choroby dobré výsledky, nicméně dlouhodobé užívání vedlo k chronické hepatotoxicitě způsobené jeho metabolity.

Tato diplomová práce se zabývá sloučeninou 7-fenoxytakrin, která je jedním z nadějných substituovaných derivátů takrinu a mohla by být jedním z kandidátů pro potenciální využití v terapii Alzheimerovy choroby. Z důvodu vzniku hepatotoxických metabolitů takrinu po biotransformaci v játrech se jeví jako nezbytné u molekuly 7-fenoxytakrinu identifikovat jeho vznikající metabolity. V rámci diplomové práce byla provedena *in vitro* biotransformační studie 7-fenoxytakrinu za použití lidských jaterních mikrosomů. Pro stanovení parentní látky a vznikajících sedmnácti metabolitů byla využita technika vysokoúčinné kapalinové chromatografie spojená s tandemovou hmotnostní spektrometrií. Výsledky ukázaly vznik šesti monohydroxylovaných a jedenácti dihydroxylovaných metabolitů 7-fenoxytakrinu. Hydroxylace je tedy hlavní metabolická reakce po *in vitro* mikrosomální biotransformaci. Kromě identifikace metabolitů byla v rámci této diplomové práce provedena i kvantifikační a mikrosomálně stabilitní studie zahrnující stanovení úbytku parentní látky v čase. Dále byl stanoven biologický poločas a intrinsic clearance 7-fenoxytakrinu, z čehož vyplynulo, že se jedná o sloučeninu, kterou lze zařadit mezi rychle biotransformované molekuly.